

## Quatre traitements à base d'artémisinine chez les femmes enceintes africaines atteintes de paludisme

Le groupe d'étude PREGACT\*

### ABSTR ACT

#### CONTEXTE

Les informations concernant la sécurité et l'efficacité des traitements combinés à base d'artémisinine contre le paludisme chez les femmes enceintes sont limitées, en particulier chez les femmes qui vivent en Afrique subsaharienne.

#### MÉTHODES

Nous avons mené un essai multicentrique, randomisé et ouvert sur les traitements du paludisme chez les femmes enceintes dans quatre pays africains. Au total, 3 428 femmes enceintes du deuxième ou du troisième trimestre atteintes de paludisme à falciparum (quelle que soit la densité parasitaire et indépendamment des symptômes) ont été traitées par l'artéméter-luméfántrine, l'amodiaquine-artésunate, la méfloquine-artésunate ou la dihydroartémisinine-pipéraquine. Les principaux critères d'évaluation étaient les taux de guérison ajustés par la réaction en chaîne par polymérase (PCR) (c'est-à-dire la guérison de l'infection initiale ; les nouvelles infections au cours du suivi n'étaient pas considérées comme des échecs thérapeutiques) au jour 63 et les résultats en matière de sécurité.

#### RESULTS

Les taux de guérison ajustés par PCR dans l'analyse per-protocole étaient de 94,8 % dans le groupe artéméter-luméfántrine, 98,5 % dans le groupe amodiaquine-artésunate, 99,2 % dans le groupe dihydroartémisin-pipéraquine et 96,8 % dans le groupe méfloquine-artésunate ; les taux de guérison ajustés par PCR dans l'analyse en intention de traiter étaient respectivement de 94,2 %, 96,9 %, 98,0 % et 95,5 %. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe amodiaquine-artésunate, le groupe dihydroartémisin-pipéraquine et le groupe méfloquine-artésunate. Le taux de guérison dans le groupe artéméter-luméfántrine était significativement plus faible que celui des trois autres groupes, bien que la différence absolue se situe dans la marge d'équivalence de 5 points de pourcentage. Les taux de guérison non ajustés, utilisés comme mesure de l'effet prophylactique post-traitement, étaient significativement plus faibles dans le groupe artéméter-luméfántrine (52,5 %) que dans les groupes ayant reçu amodiaquine-artésunate (82,3 %), dihydroartémisin-pipéraquine (86,9 %) ou méfloquine-artésunate (73,8 %). Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne le taux d'événements indésirables graves et l'issue des naissances. Les effets indésirables liés au médicament, tels que l'asthénie, le manque d'appétit, les étourdissements, les nausées et les vomissements, ont été significativement plus fréquents dans le groupe méfloquine-artésunate (50,6%) et dans le groupe amodiaquine-artésunate (48,5 %) que dans le groupe dihydroartémisin-pipéraquine (20,6 %) et dans le groupe artéméter-luméfántrine (11,5%) ( $P < 0,001$  pour la comparaison entre les quatre groupes).

#### CONCLUSIONS

L'artéméter-luméfántrine a été associée au moins d'effets indésirables et à des taux de guérison acceptables, mais a fourni la prophylaxie post-traitement la plus courte, tandis que la dihydroartémisin-pipéraquine a eu la meilleure efficacité et un profil de sécurité acceptable. (Financé par le Partenariat des pays européens et en développement sur les essais cliniques et autres ; numéro de ClinicalTrials.gov, NCT00852423).

Les membres du groupe de rédaction Menten, M. De Crop, Y. Claeys, C. Schurmans, C. Van Overmeir, K. Thriemer, J.-P. Van Geertruyden, U. D'Alessandro, M. Nambozi, M. Mulenga, S. Hachizovu, J.-B.B. Kabuya, et J. Mulenga) assument la responsabilité du contenu global et de l'intégrité de l'article. Les noms complets, les diplômes et les affiliations des membres du groupe de rédaction sont énumérés dans l'annexe. Les demandes de réimpression doivent être adressées au Dr Umberto D'Alessandro, Medical Research Council Unit, Atlantic Blvd, Fajara, Gambie ou à [udalessandro@mrc.gm](mailto:udalessandro@mrc.gm).

\*La liste complète des membres du groupe d'étude PREGACT (Pregnancy Artemisinin-Based Combination Treatments) figure dans l'annexe supplémentaire, disponible sur [NEJM.org](http://NEJM.org).

N Engl J Med 2016;374:913-27.

DOI: 10.1056/NEJMoa1508606

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Le paludisme pendant la grossesse est un problème majeur de santé publique dans les pays où la maladie est endémique.<sup>1</sup> Sur le site

Dans les zones où l'intensité de la transmission est modérée à élevée et ne varie pas sensiblement d'une année à l'autre, la plupart des infections palustres pendant la grossesse restent asymptomatiques mais augmentent le risque d'anémie maternelle et d'insuffisance pondérale à la naissance, cette dernière étant associée à une mortalité infantile accrue.<sup>2</sup> Dans les zones où l'intensité de la transmission est faible et varie sensiblement d'une année à l'autre, un paludisme symptomatique et une maladie grave peuvent se développer chez les femmes enceintes, avec un risque accru de perte fœtale et de décès maternel.<sup>2</sup> Compte tenu des effets néfastes du paludisme pendant la grossesse, il est extrêmement important de traiter la maladie de manière adéquate avec des médicaments efficaces. Cependant, peu d'informations sont disponibles concernant la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité des nouveaux agents antipaludiques chez les femmes enceintes<sup>3-5</sup> car celles-ci sont systématiquement exclues des essais réglementaires.

Pour les femmes au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse, les directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandent un traitement de 3 jours avec soit une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine connue pour son efficacité dans le pays ou la région, soit de la clindamycine, plus un traitement de 7 jours avec de l'artésunate ou de la quinine.<sup>6</sup> Bien que l'expérience concernant l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine pendant la grossesse soit en augmentation,<sup>6</sup> ces informations sont encore limitées, en particulier en Afrique subsaharienne.

## MÉTHODES

Conception de l'essai

Nous avons mené cet essai randomisé en ouvert de juin 2010 à août 2013 sur sept sites dans quatre pays d'Afrique subsaharienne : Burkina Faso (deux sites), Ghana (trois), Malawi (un) et Zambie (un). Le protocole de l'essai, qui est disponible avec le texte intégral de cet article sur NEJM.org, a été décrit en détail ailleurs.<sup>7</sup> En bref, les femmes enceintes au deuxième ou au troisième trimestre qui présentaient une mono-infection à *Plasmodium falciparum* de n'importe quelle densité, quels que soient les symptômes, un taux d'hémoglobine de 7g par déci-litre ou plus, et aucune autre maladie grave, ont été recrutées dans l'essai et assignées de manière aléatoire à l'un des quatre traitements suivants : artéméther-luméfanzine, amodiaquine

-artésunate, méflo- quine-artésunate, or dihydroartémisinine-piper- aquine.

Sigma-Tau Industrie Farmaceutica Riunite a donné la dihydroartémisinine-pipéraquline, Novartis a donné l'artéméther-luméfanzine, et Sanofi-Aventis a donné l'artésunate-amodiaquine. L'Initiative Médicaments pour les Maladies Négligées a facilité la négociation pour l'achat d'arte-sunate-méfloquine auprès de Farmanguinhos, qui a fait don du traitement. Les donateurs n'ont joué aucun rôle dans la révision du protocole ou du manuel, bien que le synopsis du protocole ait été fourni aux fabricants. L'essai a été mis en place selon une approche pragmatique, avec trois groupes de traitement par pays, en utilisant un plan en blocs équilibré et incomplet, ce qui a permis de maximiser l'utilisation des sources et de prendre en compte les politiques de traitement antipaludique dans les pays respectifs (tableau S1 de l'annexe supplémentaire, disponible sur NEJM.org). Toutes les doses des médicaments de l'étude ont été administrées sous observation directe les jours 0, 1, et 2 selon les recommandations du fabricant (tableau S2 de l'annexe supplémentaire). Au moment du recrutement, l'âge gestationnel a été estimé à l'aide de la taille

SUIVI

Une fois le traitement de 3 jours terminé, les patients ont été invités à revenir à la clinique (au Ghana, les patients étaient visités à domicile) pour des visites de suivi les jours 3 et 7, puis une fois par semaine jusqu'au jour 63. Lors de chaque visite, les antécédents médicaux ont été relevés et des informations ont été recueillies sur les signes et les symptômes actuels, y compris les dates de début et de fin, la gravité (légère, modérée, grave ou potentiellement mortelle) et la relation perçue avec le traitement de l'étude (certainement non liée, peu susceptible d'être liée, peut-être liée, probablement liée ou certainement liée), ainsi que le résultat de tout événement indésirable. Un échantillon de sang a été prélevé pour des frottis de paludisme et des taches de sang séché pour un génotypage ultérieur, pour une numération sanguine complète (aux jours 7, 14, 28 et 63 seulement) et pour la mesure des taux de bilirubine totale, d'alanine aminotransférase et de créatinine (aux jours 7 et 14 seulement). Le traitement de secours en cas d'infection récurrente a été administré conformément aux directives nationales.

À la fin de la période de suivi actif, les femmes ont été invitées à se rendre à la clinique prénatale tous les mois ou lorsqu'elles ne se sentaient pas en bonne santé, jusqu'à l'accouchement. Après l'accouchement, le nouveau-né était examiné à la recherche de malformations congénitales et pesé, et l'âge gestationnel était estimé à l'aide du score total de Ballard (intervalle de -10 [20 semaines de gestation] à 50 [44 semaines de gestation]).<sup>8</sup> Un spécimen de biopsie placentaire a été obtenu dès que possible après l'accouchement et a été conservé dans du formol tamponné neutre à 10%. Les spécimens de biopsie ont été traités et inclus dans de la cire de paraffine au moyen de techniques standard et ont été conservés à 4°C. Des sections de paraffine de 4 mm d'épaisseur ont été colorées à l'hématoxyline et à l'éosine et lues au Centre de recherche en santé internationale de Barcelone.<sup>7</sup>

#### Procédures de laboratoire

Les films sanguins épais et minces colorés au Giemsa ont été lus indépendamment par deux lecteurs. Les frottis sanguins présentant des résultats discordants (différences entre les deux microscopistes en ce qui concerne le diagnostic de l'espèce, la positivité ou la densité parasitaire des >50%) ont été réexaminés par un troisième microscopiste indépendant, et la densité parasitaire a été calculée en faisant la moyenne des deux comptages les plus proches. Nous avons estimé la densité parasitaire en comptant le nombre de parasites asexués pour 200 globules blancs, en supposant un nombre de globules blancs de 8000 par millimètre cube. Les taux de bilirubine totale, d'alanine aminotransférase et de créatinine ont été mesurés à l'aide de l'analyseur biochimique Flexor Junior. L'hémogramme complet a été obtenu à l'aide de l'appareil d'hématologie Sysmex XT-2000i. Le taux d'hémoglobine a été mesuré à l'aide du système HemoCue. Pour l'analyse par réaction en chaîne par polymérase (PCR), les échantillons de sang ont été recueillis sur des papiers-filtres (Whatman 3MM) qui ont ensuite été transportés à l'Institut de Médecine Tropicale, Anvers, Belgique, où un génotypage centralisé (de la protéine riche en glutamate [GLURP] et des protéines de surface du virus de l'hépatite C *P. falciparum* merozoite [MSP2 et MSP1]) a été réalisée pour distinguer la réinfection de la recrudescence.<sup>9</sup> Les échantillons qui n'ont pas donné de résultat ont été classés comme indéterminés.

#### Points finaux de l'essai

Les principaux critères d'évaluation de l'essai étaient les taux de guérison ajustés par la PCR au jour 63 (tableau S3 de l'annexe supplémentaire) et les résultats en matière de sécurité<sup>7</sup>

(tableau S4 de l'annexe supplémentaire). Dans l'estimation du taux de guérison ajusté par la PCR, seules les infections récurrentes dont le génotypage a montré qu'elles étaient les mêmes que celles qui existaient avant le traitement (c'est-à-dire les infections recrutées) ont été considérées comme des échecs du traitement ; inversement, pour l'estimation du taux de guérison non ajusté par la PCR, toutes les infections récurrentes ont été considérées comme des échecs du traitement.

Les échecs thérapeutiques ont été classés en échecs précoces ou tardifs, cette dernière catégorie comprenant les échecs cliniques tardifs et les échecs parasitologiques tardifs. L'échec précoce du traitement a été défini comme l'un des éléments suivants : le développement de signes de danger ou de paludisme grave ou l'aggravation des conditions cliniques au jour 0, 1, 2 ou 3 en présence d'une parasitémie ; une parasitémie au jour 3 identique ou supérieure à celle du jour 0 ; ou une parasitémie au jour 3 et de la fièvre (température axillaire,  $\geq 37,5^\circ\text{C}$ ). L'échec clinique tardif a été défini comme étant soit le développement de signes de danger ou de paludisme grave, soit l'aggravation des conditions cliniques n'importe quel jour après le jour 3 en présence d'une parasitémie, sans que le patient ait préalablement répondu à l'un des critères d'échec du traitement précoce, soit la présence d'une parasitémie et de fièvre n'importe quel jour après le jour 3, sans que le patient ait préalablement répondu aux critères d'échec du traitement précoce. L'échec parasitologique tardif a été défini comme la présence d'une parasitémie après le troisième jour et d'une température axillaire inférieure à  $37,5^\circ\text{C}$ , sans que le patient ait déjà répondu à l'un des critères d'échec du traitement précoce ou d'échec parasitologique tardif. Une réponse clinique et parasitologique adéquate a été définie comme l'absence de parasitémie à la fin du suivi (jour 63), quelle que soit la température axillaire, sans que le patient ait préalablement répondu à l'un des critères d'échec précoce du traitement ou d'échec tardif du traitement.

Les événements indésirables et les événements indésirables graves ont été enregistrés et surveillés tout au long de l'essai par un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité. La relation entre le traitement et les événements indésirables ou les événements indésirables graves a été déterminée par l'investigateur local sur la base de son jugement clinique, des causes alternatives possibles (par exemple, un traitement concomitant), du moment de l'apparition par rapport au traitement de l'étude et des informations disponibles sur le traitement de l'étude. Le comité de surveillance des données et de la sécurité a examiné régulièrement les listes d'événements indésirables graves. Les critères d'évaluation secondaires étaient les taux de guérison non ajustés par PCR.

(tableau S3 de l'annexe supplémentaire) au 63e jour, le temps jusqu'à l'échec du traitement (ajusté par PCR et non ajusté par PCR) (figure S1 de l'annexe supplémentaire), l'élimination des parasites asexués, la <sup>10</sup>gamétocytose (prévalence et densité) et les modifications du taux d'hémoglobine.

#### Surveillance des procès

Les contributions des auteurs sont énumérées dans le tableau S5 de l'annexe supplémentaire. Les auteurs garantissent l'exactitude et l'exhaustivité des données et la fidélité de l'essai au protocole. L'essai a été approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire d'Anvers, par les comités d'éthique nationaux ou locaux concernés et par les autorités nationales de réglementation des médicaments (tableau S6 de l'annexe supplémentaire). Toutes les participantes à l'étude ont fourni un consentement éclairé écrit. Si la femme était illettrée, elle fournissait une empreinte digitale et un témoin écrivait le nom de la patiente sur le formulaire et le signait et le datait.

#### Analyse statistique

L'essai a été conçu pour déterminer si les quatre traitements avaient des taux de guérison ajustés par PCR similaires (différence <5 points de pourcentage), avec une puissance de 95% pour chacune des six comparaisons par paires et une puissance de 80% pour l'hypothèse combinée selon laquelle tous les traitements seraient équivalents.<sup>7</sup> Aucun ajustement de la multiplicité n'a été effectué pour l'analyse primaire, car les quatre traitements ne seraient déclarés similaires que si les six comparaisons par paires se situaient dans la marge de 5 points de pourcentage. Pour cette règle de décision commune, aucune correction du niveau alpha n'était nécessaire.<sup>11</sup>

Les données ont été saisies dans un formulaire électronique de rapport de cas qui a été développé à l'aide du logiciel MACRO (Infermed). Un plan d'analyse statistique a été élaboré avant le verrouillage de la base de données. Pour le critère d'évaluation principal, trois populations d'analyse ont été utilisées : une population per-protocole, une population en intention de traiter qui excluait les patientes perdues de vue ou qui se sont retirées et celles dont les résultats du test PCR étaient manquants ou indéterminés, et une population en intention de traiter qui incluait des imputations multiples des données des femmes perdues de vue ou qui se sont retirées et de celles dont les résultats du test PCR étaient manquants ou indéterminés. L'analyse per-protocole a été considérée comme l'approche d'analyse primaire. Les personnes présentant des violations majeures du protocole,

définies comme une violation des critères d'inclusion ou d'exclusion, la réception d'un traitement différent de celui attribué au hasard, l'absence d'au moins un jour complet de traitement, la prise d'autres médicaments ayant une activité antipaludique et l'absence de 63 frottis sanguins journaliers, ont été exclues de l'analyse par protocole. Tous les paramètres secondaires ont été analysés en utilisant une approche basée sur les données disponibles.

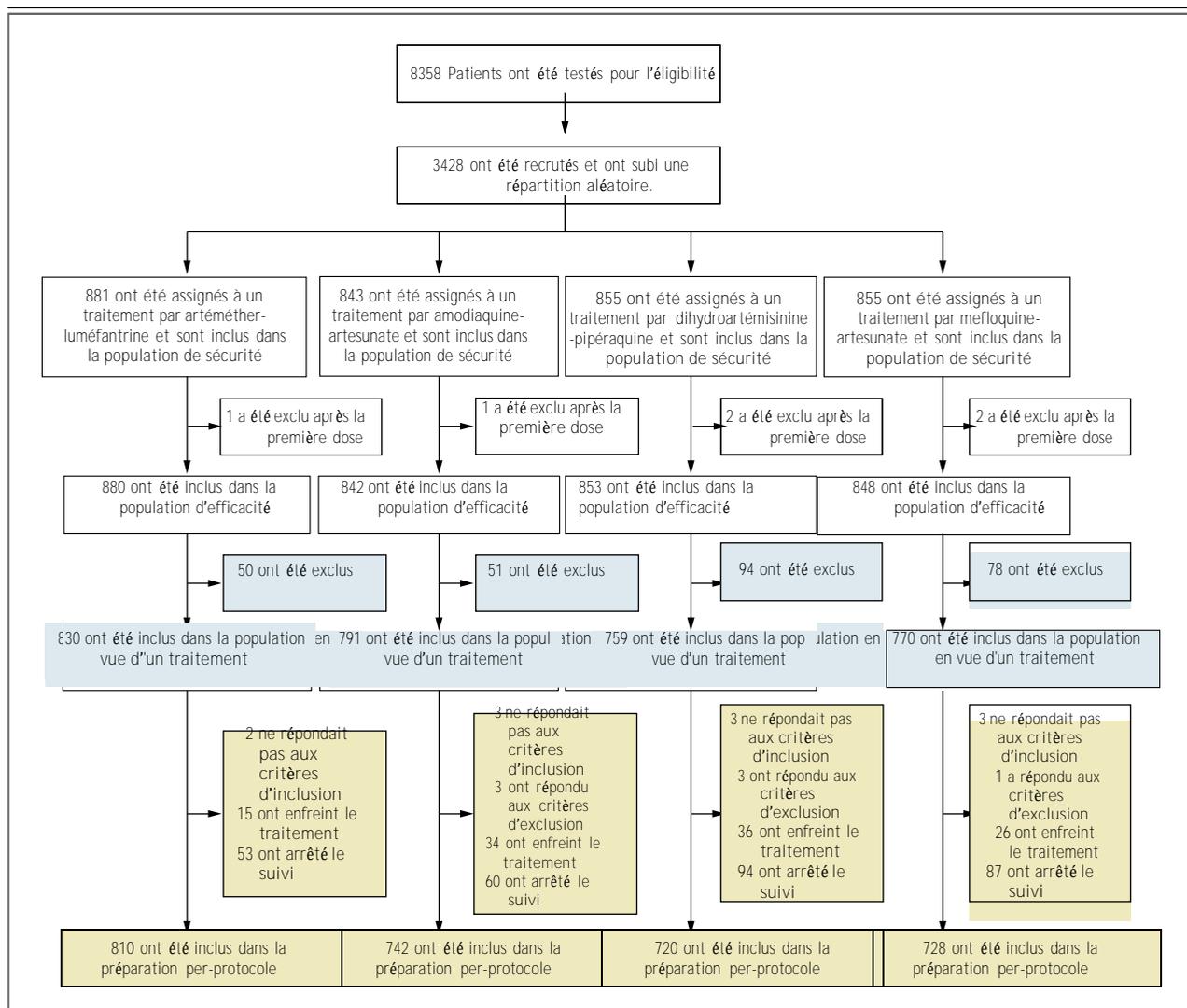
Nous avons testé l'hypothèse primaire en calculant l'intervalle de confiance à 95% pour la différence des taux de guérison. Si la différence des taux de guérison réels (ajustés par la PCR) était inférieure aux 5 points de pourcentage, les traitements étaient considérés comme équivalents sur le plan thérapeutique. Cette marge a été choisie sur la base de la recommandation de l'OMS selon laquelle un nouveau traitement antipaludique recommandé qui est adopté comme politique doit avoir un taux de guérison moyen de 95% ou plus tel qu'évalué dans les essais cliniques. L'intervalle de confiance a été calculé à partir d'un modèle linéaire généralisé avec ajustement pour les différences entre les quatre pays. Un certain nombre d'analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment une analyse avec imputation multiple des résultats manquants, une comparaison par paires limitée aux sites d'essai où une comparaison directe des traitements a été effectuée, une analyse avec ajustement pour la densité parasitaire, l'âge gestationnel et la gravidité au début de l'essai, et une analyse du délai d'échec du traitement à l'aide de modèles de régression de Cox. Pour l'analyse de la sécurité, toutes les femmes ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude ont été incluses. Les résultats des analyses de sous-groupes sont présentés dans le tableau ci-dessous.

## RÉSULTATS

### PARTICIPANTS

Au total, 3 428 femmes enceintes atteintes d'une infection à *P. falciparum* ont été réparties au hasard pour recevoir l'un des quatre traitements suivants : artéméther-luméfantrine (881 femmes), amodiaquine-artesunate (843), dihydroartémisinine-pipéraquline (855) ou méfloquine-artesunate (849) (Fig. 1). Les sites de l'essai au Burkina Faso ont recruté 870 femmes, ceux du Ghana 788, celui du Malawi 870, et celui de la Zambie 900. Cinq femmes ont été retirées par les investigateurs immédiatement après le début du traitement en raison de déviations du protocole (3 ne souffraient pas de paludisme, 1 n'était pas enceinte et 1 avait été recrutée précédemment), bien qu'elles aient été incluses dans l'analyse de sécurité.

L'analyse en intention de traiter comprenait 3150



**Figure 1. Répartition aléatoire des patients et des populations d'analyse.**

Au total, cinq femmes ont été exclues après la réception de la première dose du médicament de l'étude en raison de violations des critères d'entrée. Les exclusions de la population en intention de traiter (bleu) et de la population per-protocole (jaune-vert) sont basées sur la population d'efficacité. La population en intention de traiter excluait les femmes qui ont été perdues de vue, sont décédées, se sont retirées ou ont eu des résultats manquants ou indéterminés au test de réaction en chaîne par polymérase ; toutefois, ces femmes ont été incluses dans les analyses en intention de traiter qui ont utilisé des imputations multiples. La population per-protocole excluait également les personnes présentant des violations majeures du protocole, définies comme une violation des critères d'inclusion ou d'exclusion, la réception d'un traitement différent de celui attribué de manière aléatoire, l'absence d'au moins un jour complet de traitement, la prise d'autres médicaments à activité antipaludique et l'absence de frottis sanguins au 63e jour.

femmes (830 femmes dans le groupe artéméthér-luméfantine, 791 dans le groupe amodiaquine-artésunate, 759 dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquine et 770 dans le groupe méfloquine-artésunate). L'analyse per-protocole a porté sur 3000 femmes (810 femmes dans le groupe artéméthér-luméfantine, 742 dans le groupe amodiaquine-artésunate, 720 dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquine et 728 dans le groupe méfloquine-artésunate) (Fig. 1). Environ la moitié des exclusions de l'analyse per-

protocole (227 femmes sur 423 [53,7 %]) étaient dues à la perte du suivi, au retrait ou au décès.

Les caractéristiques des participantes à la ligne de base étaient similaires dans les groupes de traitement (tableau 1). La plupart des femmes ont été incluses au cours du deuxième trimestre de la grossesse, et les primigestes représentaient environ un tiers de la population de l'essai. La densité parasitaire était supérieure à 2 000 par millilitre cube dans environ un tiers des femmes,

<b>Table 1. Caractéristiques des participants au début de l'étude*</b>				
<b>Caractéristiques</b>	<b>Artemether–Lumefantrine (N = 880)</b>	<b>Amodiaquine–Artesunate (N = 842)</b>	<b>Dihydroartémisinine–Piperaquine (N = 853)</b>	<b>Mefloquine–Artesunate (N = 848)</b>
Pais (no.)				
Burkina Faso	290	291	0	288
Ghana	0	261	265	260
Malawi	290	290	288	0
Zambie	300	0	300	300
Age (yr)	22.6±5.6	23.4±5.9	22.3±5.4	23.5±5.9
Paludisme symptomatique (%)†	37.2	34.9	37.4	43.8
Fièvre (%)	6.5	6.8	3.2	8.0
Densité parasitaire >2000/mm <sup>3</sup> (%)	30.6	25.3	29.1	32.1
≥3 symptômes (%)‡	7.2	9.3	11.8	14.3
Présence de gamétocytes (%)	2.4	2.9	2.5	0.7
Densité des parasites (per mm <sup>3</sup> )				
Médiane	800	569	680	840
Intervalle interquartile	213-2880	165-2025	200-2760	218-3040
Hémoglobine (g/dl)				
Mediane	10.2	10.1	10.1	10.1
Intervale interquartile	9.2-11.0	9.1-11.0	9.1-11.0	9.1-10.9
Gravidité (%)				
1	36.3	37.4	40.0	32.7
2	23.1	22.2	25.3	23.7
≥3	40.6	40.4	34.7	43.6
Trimestre de la gestation (%)§				
Deuxième	71.8	75.0	68.5	65.8
Troisième	28.2	24.9	31.5	34.2
Moustiquaire avant l'entrée dans l'essai (%)	34.4	34.6	27.9	37.5
Moustiquaire avec insecticide utilisée avant l'entrée dans l'essai (%)¶	24.8	23.9	17.1	27.9
Utilisation d'un traitement préventif intermittent avant le jour 0 (%)	9.9	10.9	13.7	16.4

\* Les valeurs positives et négatives sont des moyennes ±SD. Il n'y avait pas de différence significative au départ entre les groupes de traitement.

† Le paludisme symptomatique a été défini comme l'un des éléments suivants : fièvre (température axillaire, ≥37,5°C) au début de l'étude avec une parasitémie de n'importe quelle densité ; un nombre de parasites supérieur à par millimètre cube, indépendamment des symptômes ; ou au moins trois des symptômes suivants - fièvre au cours des 24 heures précédentes, faiblesse ou fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, céphalées ou convulsions - avec une parasitémie de n'importe quelle densité.

‡ Les symptômes comprenaient de la fièvre dans les heures 24 précédentes, une faiblesse ou une fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, ou des maux de tête.

§ Une femme du groupe amodiaquine-artesunate a été incluse dans l'essai pendant le premier trimestre de sa grossesse.

¶ Les femmes ont reçu une moustiquaire imprégnée d'insecticide au début de l'essai.

et peu de femmes (6,1%) avaient de la fièvre au moment du recrutement.

#### Efficacité du traitement

La grande majorité des échecs du traitement étaient des échecs parasitologiques tardifs, les femmes étant moins nombreuses à présenter un échec clinique

tardif (tableau 2). La plupart des cas d'échecs thérapeutiques tardifs ont été classés comme de nouvelles infections.

Selon l'analyse per-protocole, le taux de guérison global ajusté par PCR au jour 63 était de 94,8% (intervalle de confiance [IC] de 95%) de 93,0 à 96,1 ; 748 sur

789 femmes) dans l'artémether- luméfantrine, 98,5 % (IC 95 %, 97,3 à 99,2 ; 718 femmes sur 729) dans le groupe amodiaquine- artesunate, 99,2 % (IC 95 %, 98,2 à 99,6 ; 701 femmes sur 707) dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline, et 96,8 % (IC 95 %, 95,2 à 97,9 ; 693 femmes sur 716) dans le groupe méfloquine-artesunate (tableau 2 et figure S1 de l'annexe complémentaire). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe amodiaquine-artesunate, le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline et le groupe méfloquine-artesunate. Le taux de guérison dans le groupe artémether-luméfantrine était significativement inférieur à celui des trois autres groupes de traitement ( $P < 0,001$ ), bien que la différence soit restée dans la marge préspecifiée de 5 points de pourcentage (Fig. 2).

Les taux de guérison non ajustés (tableau S3 de l'annexe supplémentaire) étaient significativement plus faibles dans le groupe artémether-luméfantrine (52,5 % ; 425 femmes sur 810) que dans le groupe amodiaquine- artesunate (82,3 % ; 611 sur 742), le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline (86,9 % ; 626 sur 720), et le groupe méfloquine-artesunate (73,8 % ; 537 sur 728) ( $P < 0,001$ ) (Tableau 2). Les résultats spécifiques sont fournis dans le tableau S7 de l'annexe supplémentaire. Les analyses en intention de traiter et les analyses avec imputations multiples des résultats non disponibles ont confirmé les résultats d'efficacité (tableau S8 de l'annexe supplémentaire). Les résultats des analyses de sensibilité étaient généralement cohérents avec ceux des analyses primaires.

Au jour 2 après le début du traitement, presque toutes les femmes (>99,5%) avaient un frottis sanguin négatif. Cependant, l'élimination des parasites était plus lente chez les femmes traitées par artémether-luméfantrine que chez les femmes traitées par les autres thérapies ; au jour 1 après le début du traitement, 24,8% des femmes (217 sur 875) du groupe artémether- luméfantrine avaient encore une parasitémie détectable, contre 6,9% (57 sur 828) dans le groupe amodiaquine-artémether-luméfantrine. 8,0 % (67 sur 837) dans le groupe dihydro-artémisinine- pipéraquline, et 13,5 % (113 sur 837) dans le groupe méfloquine-artesunate ( $P < 0,001$ ).

La prévalence des gamétocytes au moment de l'inscription était faible (tableau 1), avec une densité médiane comprise entre 11 et 40 gamétocytes par millimètre cube. Le portage des gamétocytes est resté faible tout au long du suivi, sans différence significative entre les groupes traités. De même, les variations du taux d'hémoglobine ne différaient pas significativement entre les groupes de traitement tout au long du suivi (figure S2 de l'annexe

supplémentaire).

La prévalence de l'infection palustre placentaire à l'accouchement était similaire dans les groupes de traitement ( $P = 0,47$ ). Le poids moyen des bébés à la naissance, après ajustement en fonction du pays, était similaire dans les groupes de traitement. Le poids moyen ( $\pm$ SD) à la naissance était de  $2854 \pm 449$  g dans le groupe artémether-luméfantrine,  $2880 \pm 452$  g dans le groupe amodiaquine- artesunate,  $2901 \pm 454$  g dans le groupe dihydroartémisinine- pipéraquline et  $2875 \pm 433$  g dans le groupe méfloquine-artesunate ( $P = 0,40$ ). De même, le pourcentage de bébés ayant un faible poids à la naissance n'a pas varié de façon significative entre les groupes de traitement (17,2 % dans le groupe artémether-luméfantrine, 15,5 % dans le groupe amodiaquine- artesunate, 14,1 % dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline et 15,2 % dans le groupe méfloquine- artesunate ;  $P = 0,32$ ).

### Sécurité

Au total, 72 femmes ont présenté des effets indésirables graves au cours du suivi de 63 jours, dont une femme du groupe méfloquine-artesunate qui est décédée environ un 1 mois après le traitement, probablement d'une méningite (tableau S9 de l'annexe supplémentaire). Dix événements indésirables graves ont été évalués par l'investigateur du site comme étant probablement liés au médicament de l'étude, notamment 5 dans le groupe amodiaquine-artesunate (anémie chez 2 femmes, douleur abdominale supérieure chez 1 femme et malaise chez 2 femmes), 4 dans le groupe méfloquine-artesunate (douleurs abdominales et vomissements<sup>1</sup>, chez 2 femmes, et malaise chez 1 femme), et 1 dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline (une réaction indésirable possible au médicament avec des maux de tête et une faiblesse générale 2 jours après la fin du traitement ; La femme s'est complètement rétablie). Aucune différence significative dans la survenue d'événements indésirables graves n'a été constatée entre les groupes de traitement.

Les femmes traitées par méfloquine-artesunate et celles traitées par amodiaquine-artesunate ont présenté une incidence significativement plus élevée de tout événement adverse (84,9 % [722 des 850 femmes] et 79,0% [665 sur 842], respectivement) que ceux du groupe artémether-luméfantrine (72,8% ; 641 sur 881) et ceux du groupe dihydroartémisinine- pipéraquline (70,4% ; 602 sur 855) ( $P < 0,001$  pour la comparaison entre les quatre groupes.)

(Tableau 3). Les événements indésirables liés au traitement, tels que déterminés par les investigateurs, sont survenus significativement plus fréquemment dans le groupe méfloquine-artésunate (chez 50,6% des femmes ; 430 femmes sur 850) et dans le groupe amodiaquine-artésunate (chez 48,5% ; 408 femmes sur 842) que dans le groupe dihydroartémisinine-piperaquine (chez 20,6% ; 176 sur 855) et le groupe artéméter-luméfántrine (dans 11,5% ; 101 sur 881) ( $P < 0,001$  pour la comparaison entre les quatre groupes). Ce résultat était principalement dû à la fréquence plus élevée de l'asthénie, du manque d'appétit, des étourdissements, des nausées et des vomissements chez les femmes traitées par méfloquine-artésunate ou amodiaquine-artésunate que chez

les personnes traitées par dihydroartémisinine-piperaquine ou artéméter-luméfántrine (tableau 3).

Des changements de comportement ont été observés chez 4 femmes, dont 2 dans le groupe amodiaquine-artésunate (changements notés le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour après le traitement), 1 dans le groupe méfloquine-artésunate (changements notés le 2<sup>ème</sup> jour après le traitement) et 1 dans le groupe artéméter-luméfántrine (changements notés le 60<sup>ème</sup> jour après le traitement) ; les deux changements de comportement dans le groupe amodiaquine-artésunate ont été considérés par l'investigateur du site comme pouvant être liés au traitement. Toutes les femmes se sont complètement rétablies. Une femme

**Table 2. Résultats d'efficacité et taux de réussite du traitement.\***

Variable	Artemether-Lumefantrine (N = 880)	Amodiaquine-Artesunate (N = 842)	Dihydroartemisinin-Piperaquine (N = 853)	Mefloquine-Artesunate (N = 848)
Résultat de l'efficacité – nbre. (%)†				
Échec du traitement précoce	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
Développement de signes de danger ou de paludisme grave.	0	0	1 (0.1)	0
Traitement de secours à l'un des jours 0-3	0	1 (0.1)	0	0
Parasitémie le jour 3 ≥ jour 0	0	1 (0.1)	0	0
Echec Clinique tardif	26 (3.0)	13 (1.5)	6 (0.7)	28 (3.3)
Recrudescence	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	8 (0.9)
Nouvelle infection	21 (2.4)	10 (1.2)	5 (0.6)	18 (2.1)
Indéterminé ou échantillon non disponible	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Échec parasitologique tardif	362 (41.1)	123 (14.6)	91 (10.7)	176 (20.8)
Recrudescence	37 (4.2)	9 (1.1)	5 (0.6)	17 (2.0)
Nouvelle infection	303 (34.4)	100 (11.9)	71 (8.3)	144 (17.0)
Indéterminé ou échantillon non disponible	22 (2.5)	14 (1.7)	15 (1.8)	15 (1.8)
Réponse Clinique et parasitologique adéquate	436 (49.5)	642 (76.2)	653 (76.6)	557 (65.7)
La réponse n'a pas pu être déterminée	56 (6.4)	62 (7.4)	102 (12.0)	87 (10.3)
A reçu un traitement de secours mais n'a pas eu d'infection.	6 (0.7)	11 (1.3)	8 (0.9)	9 (1.1)
Mort ‡	0	0	0	1 (0.1)
Perdus au suivi ou abandonnés	50 (5.7)	51 (6.1)	94 (11.0)	77 (9.1)
Succès du traitement §				
Analyse Per-protocol				
Ajusté par PCR				
Nombre de patients.	789	729	707	716
Taux – % (95% CI)	94.8 (93.0-96.1)	98.5 (97.3-99.2)	99.2 (98.2-99.6)	96.8 (95.2-97.9)
PCR non ajusté				
Nombre de patients	810	742	720	728
Taux – % (95% CI)	52.5 (49.0-55.9)	82.3 (79.4-84.9)	86.9 (84.3-89.2)	73.8 (70.4-76.8)

Table 2. (Suite.)

Variable	Artemether- Lumefantrine (N = 880)	Amodiaquine- Artesunate (N = 842)	Dihydroartemisinin- Piperaquine (N = 853)	Mefloquine- Artesunate (N = 848)
Analyse en intention de traiter				
Ajusté par PCR				
Nombre de patients	807	776	744	753
Taux – % (95% CI)	94.2 (92.3-954.6)	96.9 (95.4-97.9)	98.0 (96.7-98.8)	95.5 (93.8-96.8)
PCR non ajustée				
Nombre de patients	830	791	759	770
Taux – % (95% CI)	52.5 (49.1-55.9)	81.2 (78.3-83.7)	86.0 (83.4-88.3)	72.3 (69.1-73.4)

\* CI désigne l'intervalle de confiance.

† L'échec précoce du traitement a été défini comme l'un des éléments suivants : l'apparition de signes de danger ou de paludisme grave ou l'aggravation des conditions cliniques au jour 0, 1, 2 ou 3 en présence d'une parasitémie ; une parasitémie au jour 3 identique ou supérieure à celle du jour 0 ; ou une parasitémie au jour 3 et de la fièvre (température axillaire,  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ). L'échec clinique tardif a été défini comme étant soit l'apparition de signes de danger ou de paludisme grave, soit l'aggravation des conditions cliniques n'importe quel jour après le jour 3 en présence d'une parasitémie, sans que le patient ait préalablement répondu à l'un des critères d'échec du traitement précoce, soit la présence d'une parasitémie et d'une fièvre n'importe quel jour après le jour 3 sans que le patient ait préalablement répondu aux critères d'échec du traitement précoce. L'échec parasitologique tardif a été défini comme la présence d'une parasitémie après le troisième jour et d'une température axillaire inférieure à  $37,5^{\circ}\text{C}$ , sans que le patient ait préalablement répondu à l'un des critères d'échec thérapeutique précoce ou d'échec clinique tardif. Une réponse clinique et parasitologique adéquate a été définie comme l'absence de parasitémie à la fin de la période de suivi (jour 63), quelle que soit la température axillaire, sans que le patient n'ait répondu auparavant à aucun des critères d'échec précoce du traitement ou d'échec clinique ou parasitologique tardif. Dans les estimations ajustées par la réaction en chaîne par polymérase (PCR), les patients présentant une réapparition asexuée tardive des parasites (avec ou sans fièvre) ont été considérés comme ayant eu une réponse clinique et parasitologique adéquate si l'analyse PCR a montré une nouvelle infection plutôt qu'une recrudescence.

‡ Le seul décès survenu pendant l'essai n'a pas été considéré par les investigateurs comme lié au paludisme ou au traitement (probablement dû à une méningite).

§ Pour l'estimation du taux de guérison ajusté par la PCR, seules les infections récurrentes qui se sont révélées identiques à celles d'avant le traitement ont été considérées comme des échecs thérapeutiques. Inversement, pour l'estimation du taux de guérison non ajusté par la PCR, toutes les infections récurrentes ont été considérées comme des échecs thérapeutiques. Si la différence entre les taux de guérison réels (ajustés par la PCR) était inférieure à un point de pourcentage, les traitements étaient considérés comme équivalents sur le plan thérapeutique. Les taux de réussite du traitement en fonction du pays sont présentés dans les tableaux S7 (analyse per-protocole) et S8 (analyse en intention de traiter) de l'annexe supplémentaire.

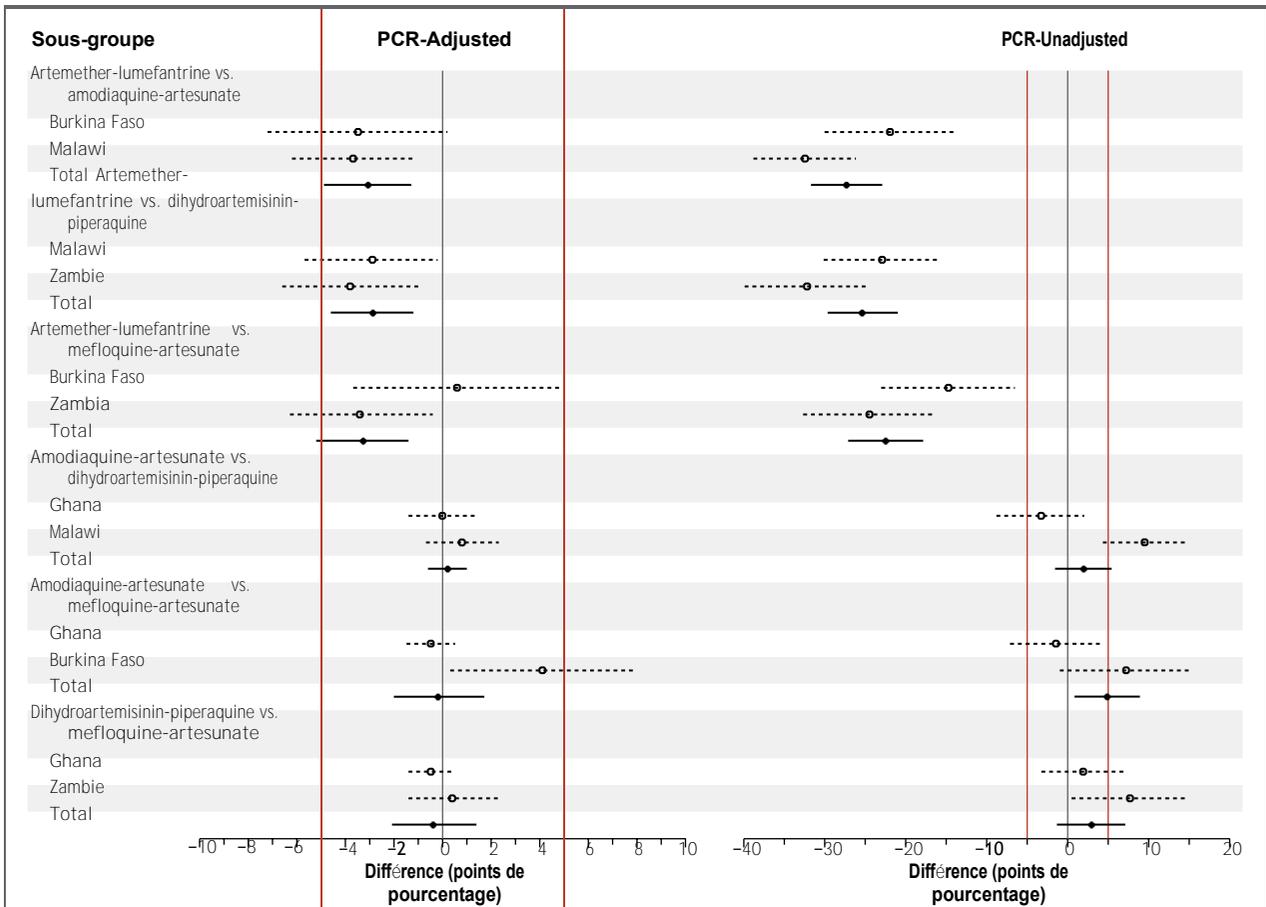
traitée par amodiaquine-artesunate a signalé des hallucinations le jour 3 suivant le traitement; l'investigateur a considéré que ces hallucinations étaient probablement liées au traitement. La femme s'est complètement rétablie. Un nombre significativement plus élevé de femmes dans le groupe amodiaquine-artesunate que dans les trois autres groupes ont signalé des insomnies : 4,0 % (34 femmes sur 842) dans le groupe amodiaquine-artesunate contre 2,5 % (21 femmes sur 850) dans le groupe méfloquine-artesunate, 1,6 % (14 sur 855) dans le groupe dihydroartemisinin-piperaquine, et 0,3 % (3 sur 881) dans le groupe artémether-luméfamtrine ( $P = 0,04$ ).

Le pouls et la pression artérielle avaient tendance à être plus faibles chez les femmes traitées par amodiaquine-artesunate que chez celles des trois autres groupes (figures S3 et S4 de l'annexe supplémentaire). Le pourcentage de femmes ayant une pression artérielle diastolique inférieure à mm 50Hg et une pression artérielle systolique inférieure à mm90 Hg était plus élevé dans le groupe amodiaquine-artesunate que dans les autres groupes ( $P < 0,001$ ). De même, le pourcentage de femmes dont le pouls

était inférieur à 60 battements par minute semblait plus élevé dans le groupe amodiaquine-artesunate que dans les autres groupes, mais cette différence n'était pas significative ( $P = 0,40$ ). L'hypotension ou une faible pression artérielle diastolique en tant qu'événement indésirable (c'est-à-dire considéré par l'investigateur local comme cliniquement significatif) est survenue plus fréquemment dans le groupe amodiaquine-artesunate (1,5 %) que dans les autres groupes de traitement (intervalle de 0,6 à 0,8 %). Il n'y a pas eu de différences significatives dans les valeurs de sécurité en laboratoire entre les groupes de traitement.

#### Issue de la grossesse

Il y a eu 13 fausses couches (1 fausse couche dans le groupe artémether-luméfamtrine et 4 dans chacun des trois autres groupes). Il y a eu 78 mort-nés dans l'ensemble, avec 16 mort-nés dans 856 naissances (1,9 %) dans le groupe artémether-luméfamtrine, 17 sur 815 (2,1%) dans le groupe amodiaquine-artesunate, 22 sur 818 (2,7 %) dans le groupe dihydroartemisinin -



**Figure 2.** Différences dans les taux de réussites du traitement au jour 63 ajustés et non ajustés par le PCR selon l'analyse par paires et par pays.

Pour l'estimation du taux de guérison ajusté par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), seules les infections récurrentes dont le génotypage a montré qu'elles étaient les mêmes qu'avant le traitement (recrudescences) ont été considérées comme des échecs thérapeutiques. Inversement, pour l'estimation du taux de guérison non ajusté par PCR, toutes les infections récurrentes ont été considérées comme des échecs thérapeutiques. Une valeur positive de la différence reflète un taux de guérison plus élevé dans le traitement cité en premier. Si la différence entre les taux de guérison était inférieure aux 5 points de pourcentage (lignes rouges), les traitements ont été considérés comme équivalents sur le plan thérapeutique. Les lignes horizontales pointillées indiquent les intervalles de confiance à 95% pour les comparaisons des groupes de traitement au sein d'un même pays ; les lignes horizontales pleines sont utilisées pour les comparaisons des données totales de deux pays.

-pipéraquline, et 23 sur 821 (2,8%) dans le groupe méfloquine- artesunate. La proportion de naissances vivantes ne différait pas significativement entre les groupes de traitement ( $P = 0,85$ ). Le pourcentage de bébés prématurés, déterminé par le score total de Ballard, était de 10,2 % dans le groupe artemether-luméfántrine, de 3,4 % dans le groupe amodiaquine-artesunate, de 9,5 % dans le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline et de 7,7 % dans le groupe méfloquine-artesunate ( $P = 0,64$ ). Au total, 44 malformations congénitales ont été observées, dont 17 chez 832 nouveau-nés (2,0 %) dans le groupe arthéméther- luméfántrine, 8 sur 776 (1%) dans le groupe amodiaquine-artésunate, 6 sur 767 (0,8%) dans le groupe

dihydroartémisinine-pipéraquline et 13 sur 780 (1,7%) dans le groupe méfloquine-artésunate

## DISCUSSION

Les taux de guérison ajustés par PCR étaient de l'ordre de 94,8 à 99,2% pour les quatre thérapies combinées à base d'artémisinine, et les différences entre elles se situaient dans la marge d'équivalence préspecifiée de 5 points de pourcentage. Le succès élevé de ces taux sont remarquables compte tenu de

la longue période de suivi, qui était de 3 semaines supérieure aux 6 semaines recommandées par l'OMS. Néanmoins, les taux de guérison dans le groupe artéméther-luméfantrine étaient significativement inférieurs à ceux des groupes ayant reçu les autres thérapies combinées à base d'artémisinine, qui avaient une efficacité élevée similaire. Lors d'un précédent essai en Ouganda, l'efficacité de l'artéméther-luméfantrine (jusqu'au 42e jour) pendant la grossesse était de 99,3 %.<sup>12</sup> Le suivi plus long jusqu'au 63e jour dans notre essai ne peut pas expliquer les taux de guérison plus faibles dans notre essai que dans l'essai ougandais, car la plupart des échecs thérapeutiques sont survenus entre le 28e et le 42e jour (Fig. S1 de l'annexe supplémentaire). L'efficacité de l'artéméther-luméfantrine était faible (82 %) chez les femmes enceintes à la frontière entre la Thaïlande et la Birmanie,<sup>13</sup> un résultat qui a été attribué à de faibles concentrations du médicament et à une faible immunité antipaludique.<sup>14,15</sup> En Ouganda, la concentration plasmatique de luméfantrine était 27% plus faible chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes, ce<sup>16</sup> qui suggère que l'efficacité élevée de l'artéméther-luméfantrine était probablement due à une immunité de fond plus élevée en Ouganda qu'en Thaïlande. Dans notre essai, l'artéméther-luméfantrine a été testé dans trois pays présentant un risque élevé d'infection palustre (en raison de la forte intensité de la transmission du paludisme), de sorte que l'immunité de fond des femmes enceintes recrutées était probablement élevée.

Les patients traités par l'artéméther-luméfantrine présentaient le taux de réinfection le plus élevé et le délai le plus court avant la réinfection. La durée de la prophylaxie post-traitement est un facteur important dans le choix des antipaludiques, en particulier dans les zones à haut risque d'infection. La luméfantrine a la demi-vie d'élimination la plus courte,<sup>17</sup> suivie de la méfloquine<sup>18</sup>, de l'amodiaquine,<sup>19</sup> puis de la pipéraquline.<sup>20</sup>

L'efficacité de l'artéméther-luméfantrine était relativement faible au Burkina Faso (93,2 %). Il s'agit du même site d'essai où l'efficacité de l'artéméther-luméfantrine chez les enfants atteints de paludisme était la plus faible (90,2%) parmi les sites d'essai en Afrique subsaharienne.<sup>21</sup> Les sites du Burkina Faso présentaient également la plus forte intensité de transmission, comme le suggèrent les taux élevés de réinfection observés dans tous les groupes de traitement (tableau S7 de l'annexe supplémentaire). Cette forte intensité de transmission peut influencer l'interprétation des résultats du génotypage, avec le risque que de nouvelles infections soient classées à tort comme des recrudescences.<sup>22</sup> Dans notre essai, l'électrophorèse

capillaire, une technique qui peut minimiser les erreurs de classification<sup>23</sup> a été utilisée pour le génotypage de MSP2. En outre, l'intensité de la transmission peut influencer les taux de guérison des traitements individuels mais pas la différence de risque entre les traitements.<sup>23</sup>

Il n'y avait pas de différence significative dans les résultats de la naissance entre les groupes de traitement. Le poids moyen à la naissance ainsi que la proportion de fausses couches, de mort-nés, d'accouchements prématurés et de malformations congénitales étaient similaires entre les groupes.

Les effets indésirables ont été moins nombreux dans le groupe artéméther-luméfantrine et le groupe dihydroartémisinine-pipéraquline que dans les deux autres groupes.<sup>15,20,24</sup> Environ la moitié des effets indésirables dans le groupe amodiaquine-artesunate et le groupe méfloquine-artesunate ont été considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement. L'asthénie a été l'événement le plus fréquent dans le groupe amodiaquine-artesunate, suivie de l'étourdissement ; ces deux événements peuvent être liés à l'hypotension artérielle et au pouls. L'asthénie était plus fréquente dans le groupe amodiaquine-artesunate que dans les trois autres groupes. Les nausées ou les vomissements étaient également relativement fréquents. La faiblesse générale, les vomissements, les étourdissements et les nausées ont été les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les femmes enceintes du Ghana traitées par amodiaquine.<sup>25,26</sup> Les étourdissements étaient l'effet indésirable lié au traitement le plus fréquent dans le groupe méfloquine-artesunate, suivis des vomissements, des nausées et d'asthénie. L'association entre la méfloquine et les étourdissements a déjà été signalée ; plus de 30 % des femmes enceintes traitées par la méfloquine en monothérapie à une dose de 15 mg par kilogramme de poids corporel ont signalé des étourdissements, mais leur fréquence a diminué après les doses suivantes.<sup>27</sup> Comme il s'agissait d'un essai ouvert, la détermination de la cause des événements indésirables peut avoir été influencée par la connaissance du traitement administré.<sup>28</sup> Trois femmes ont présenté des changements de comportement peu après le début du traitement, une dans le groupe méfloquine-artesunate et deux dans le groupe amodiaquine-artesunate. L'utilisation de la méfloquine a été associée à des effets indésirables neuropsychiatriques,<sup>29</sup> un phénomène qui a également été décrit pour les 4-aminoquinolines.<sup>6</sup>

En conclusion, l'artéméther-luméfantrine a été associée à moins d'effets indésirables et à des taux de guérison acceptables, mais elle a fourni la plus courte prophylaxie post-traitement.

Tableau 3. Résultats en matière de sécurité

Événement	Artemether- Lumefantrine (N = 881)	Amodiaquine- Artesunate (N = 842)	Dihydroartémisinin- Piperaquine (N = 855)	Mefloquine- Artesunate (N = 850)
Tout événement grave ou indésirable pendant les 63 jours de suivi	0.7	2.6	2.1	2.9
Doux	0	0.2	0.2	0.5
Modéré	0.2	1.3	1.2	1.5
Sévère	0.2	0.7	0.5	0.5
Mise en danger de la vie du patient	0.2	0.4	0.2	0.5
Événement indésirable grave pendant les 63 jours de suivi				
Trouble sanguins	0	0.7	0.2	0
Modéré	0	0.2	0	0
Sévère	0	0.4	0.2	0
Mise en danger de la vie du patient	0	0.1	0	0
Douleur abdominale modérée	0	0.2	0	0.1
Diarrhée sévère	0.1	0	0	0
Vomissements	0	0	0	0.2
Modéré	0	0	0	0.1
Sévère	0	0	0	0.1
Malaise	0	0.2	0	0.1
Doux	0	0.2	0	0
Modéré	0	0	0	0.1
Effet indésirable modéré d'un médicament	0	0	0.1	0
Infection	0.5	1.0	1.1	1.5
Doux	0	0	0.2	0.2
Modéré	0.2	0.8	0.8	0.9
Sévère	0	0.1	0	0.2
Mise en danger de la vie du patient	0.2	0	0	0.1
Complications Durant la grossesse et de l'accouchement	0.1	0.5	0.5	0.7
Doux	0	0.1	0	0
Modéré	0	0	0.1	0.2
Sévère	0.1	0.1	0.1	0.1
Mise en danger de la vie du patient	0	0.2	0.2	0.4
Asthme léger	0	0	0	0.1
Tout événement indésirable pendant les 63 jours de suivi	72.8	79.0	70.4	84.9
Doux	54.4	56.7	59.1	68.8
Modéré	18.2	21.5	11.1	15.2
Sévère	0.1	0.7	0.2	0.8
Mise en danger de la vie du patient	0.1	0.1	0	0.1
Tout événement pendant les 7 premiers jours.	24.3	59.5	34.2	60.7

<b>Table 3. (Suite.)</b>				
Événement	Artemether- Lumefantrine (N = 881)	Amodiaquine- Artesunate (N = 842)	Dihydroartémisinin- Piperaquine (N = 855)	Mefloquine- Artesunate (N = 850)
	<i>percent of patients</i>			
Tout événement lié à la drogue	11.5	48.5	20.6	50.6
Léger	10.1	37.1	18.4	41.9
Modéré	1.2	11.2	2.1	8.2
Sévère	0.1	0.2	0.1	0.5
Effet indésirable spécifique lié à un médicament*				
Douleur abdominale	2.7	7.1	2.1	5.3
Léger	2.2	6.3	2.0	4.2
Modéré	0.6	0.8	0.1	1.1
Asthénie	1.8	26.6	6.8	14.2
Doux	1.6	16.7	6.0	10.4
Modéré	0.2	9.9	0.8	3.5
Sévère	0	0	0	0.4
Diminution de l'appétit	0.3	8.2	2.1	7.1
Léger	0.3	7.1	2.0	6.6
Modéré	0	1.1	0.1	0.5
Vertiges	1.2	23.5	1.6	30.6
Léger	1.2	16.2	1.4	24.2
Modéré	0	7.2	0.2	6.2
Sévère	0	0.1	0	0.1
Maux de tête	4.3	6.3	5.1	7.5
Léger	3.7	4.8	4.4	6.6
Modéré	0.6	1.5	0.7	0.9
Douleur Musculo-squelettique	0.8	7.2	2.6	4.5
Léger	0.8	5.8	2.3	3.2
Modéré	0	1.4	0.2	1.2
Sévère	0	0	0	0.1
Nausées	0.9	11.5	4.0	13.9
Léger	0.9	10.6	3.7	12.6
Modéré	0	1.0	0.2	1.3
Vomissements	0.9	15.9	5.7	18.9
Léger	0.8	12.5	5.1	13.5
Modéré	0.1	3.4	0.6	5.4
Anomalie des signes vitaux pendant le traitement†				
Fréquence du pouls <60 battements/min	1.1	2.1	1.6	1.5
Tension artérielle diastolique <50 mmHg	8.4	15.1	7.7	4.7
Tension artérielle systolique <90 mm Hg	5.1	12.2	6.3	4.1

\* Les effets indésirables spécifiques liés aux médicaments rapportés ici sont ceux qui sont survenus chez plus de 5 % des patients dans au moins un groupe de traitement.

† L'anomalie des signes vitaux pendant le traitement a été évaluée pendant les jours 1, 2 et 3 ; le pourcentage de patients indiqué est le pourcentage de ceux présentant une anomalie pendant l'un de ces jours.

## La dihydroartémisinine-pipaqueine a présenté la meilleure efficacité et un profil de sécurité acceptable.

Soutenu par le Partenariat pour les essais cliniques dans les pays européens et en développement, le Malaria in Pregnancy Consortium (qui est financé par une subvention de la Fondation Bill et Melinda Gates à la Liverpool School of Tropical Medicine), l'Agence belge de coopération au développement, la Liverpool School of Tropical Medicine, le Medical Research Council UK, l'Organisation néerlandaise pour la recherche scientifique et Sanofi-Aventis.

Le Dr D'Alessandro déclare avoir reçu une subvention de Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite. Aucun autre conflit d'intérêt potentiel n'a été signalé. Les formulaires de divulgation fournis par les auteurs sont disponibles avec le texte intégral de cet article sur NEJM.org.

Nous remercions les membres du comité de surveillance des données et de la sécurité (Michael Boele van Hensbroek [président], Emmanuel Lesaffre, Kalifa Bojang et Robert Busingye); Diana Arango, Christophe Burm, Jozefien Buyze, Annette Erhart, Greta Gondol, Pieter Guetens, Tom Koyen, EviPockele, Harry van Loen, Danielle Van Melle, et Jef Verellen, de l'Institut de Médecine Tropicale, Anvers, Belgique, pour leur contribution au succès de cet essai; Jaume Ordi, du Centre de recherche en santé internationale de Barcelone, pour la lecture des échantillons de biopsie placentaire; Bruno Gryseels, directeur de l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, pour son soutien continu tout au long de l'essai; les équipes de terrain de chaque site où l'essai a été mis en œuvre; et les femmes enceintes qui ont participé à cet essai.

### APPENDIX

Les affiliations des membres du groupe de rédaction sont les suivantes: Divine Pekyi, B.Sc, Akua A. Ampromfi, B.Sc., Halidou Tinto, Ph.D., Maminata Traoré-Coulibaly, Ph.D., Marc C. Tahita, B.Sc., Innocent Valéa, Ph.D., Victor Mwapasa, Ph.D., Linda Kalilani-Phiri, Ph.D., Gertrude Kalanda, Ph.D., Mwayiwawo Madanitsa, M.B., B.S., Raffaella Ravinetto, Ph.D., Theonest Mutabingwa, Ph.D., Prosper Gbekor, M.D., Harry Tagbor, Ph.D., Gifty Antwi, Ph.D., Joris Menten, Ph.D., Maaikje De Crop, M.Sc., Yves Claeys, M.Sc., Celine Schurmans, M.Sc., Chantal Van Overmeir, B.Sc., Kamala Thriemer, Ph.D., Jean-Pierre Van Geertruyden, Ph.D., Umberto D'Alessandro, M.D., Ph.D., Michael Nambozi, M.P.H., Modest Mulenga, Ph.D., Sebastian Hachizovu, M.P.H., Jean-Bertin B. Kabuya, M.P.H., and Joyce Mulenga, B.Sc.

The affiliations of the members of the writing group are as follows: the Center for Global Health Research (D.P., A.A.A.) and Kwame Nkrumah University of Science and Technology (H.T., G.A.), Kumasi, and Juaben Government Hospital, Juaben (P.G.) — all in Ghana; Clinical Trial Unit Nanoro, Nanoro, Burkina Faso (H.T., M.T.-C., M.C.T., I.V.); the College of Medicine, Blantyre, Malawi (V.M., L.K.-P., G.K., M.M.); the Department of Pharmaceutical and Pharmacologic Sciences, KU Leuven, Leuven (R.R.), and the Institute of Tropical Medicine (R.R., J.M., M.D.C., Y.C., C.S., C.V.O., K.T., U.D.) and the International Health Unit, University of Antwerp (J.-P.V.G.), Antwerp — all in Belgium; Hubert Kairuki Memorial University, Dar es Salaam, Tanzania (T.M.); Menzies School of Health Research, Darwin, NT, Australia (K.T.); the Medical Research Council Unit, Fajara, Gambia (U.D.); the London School of Hygiene and Tropical Medicine, London (U.D.); and the Tropical Diseases Research Center, Ndola, Zambia (M.N., M.M., S.H., J.-B.B.K., J.M.).

### REFERENCES

1. Takem EN, D'Alessandro U. Malaria in pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5(1):e2013010.
2. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet* 2013;383:723-35.
3. D'Alessandro U. Existing antimalarial agents and malaria-treatment strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1291-306.
4. Lutje V, Gerritsen A, Siegfried N. Randomized controlled trials of malaria intervention trials in Africa, 1948 to 2007: a descriptive analysis. *Malar J* 2011;10:61.
5. Orton LC, Omari AAA. Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD004912.
6. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf)).
7. Nambozi M, Mulenga M, Halidou T, et al. Safe and efficacious artemisinin-based combination treatments for African pregnant women with malaria: a multi-centre randomized control trial. *Reprod Health* 2015;12:5.
8. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
9. Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations. Geneva: World Health Organization, 2008.
10. WorldWide Antimalarial Resistance Network (WWARN). Clinical module: data management and statistical analysis plan. 2012 (<http://www.wwarn.org/sites/default/files/ClinicalDMSAP.pdf>).
11. Dmitrienko A, D'Agostino RB Sr. Traditional multiplicity adjustment methods in clinical trials. *Stat Med* 2013;32:5172-218.
12. Piola P, Nabasumba C, Turyakira E, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine compared with quinine in pregnant women with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2010;10:762-9.
13. McGready R, White NJ, Nosten F. Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of falciparum malaria in pregnancy 1998 to 2009: a systematic review. *BJOG* 2011;118:123-35.
14. McGready R, Tan SO, Ashley EA, et al. A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated Plasmodium falciparum treatment in pregnancy. *PLoS Med* 2008;5(12):e253.
15. Manyando C, Kayentao K, D'Alessandro U, Okafor HU, Juma E, Hamed K. A systematic review of the safety and efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated Plasmodium falciparum malaria during pregnancy. *Malar J* 2012;11:141.
16. Klopogge F, Piola P, Dhorda M, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant and non-pregnant women with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Uganda. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013;2:e83.
17. Douglas NM, Anstey NM, Angus BJ, Nosten F, Price RN. Artemisinin combination therapy for vivax malaria. *Lancet Infect Dis* 2010;10:405-16.
18. Valea I, Tinto H, Traore-Coulibaly M, et al. Pharmacokinetics of co-formulated mefloquine and artesunate in pregnant and non-pregnant women with uncomplicated Plasmodium falciparum infection in Burkina Faso. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2499-507.
19. Rijken MJ, McGready R, Jullien V, et al. Pharmacokinetics of amodiaquine and desethylamodiaquine in pregnant and postpartum women with Plasmodium vivax malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4338-42.
20. Høglund RM, Adam I, Hanpithakong W, et al. A population pharmacokinetic model of piperazine in pregnant and non-pregnant women with uncompli-

- cated *Plasmodium falciparum* malaria in Sudan. *Malar J* 2012;11:398.
21. Four Artemisinin-Based Combinations (4ABC) Study Group. A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med* 2011;8(11):e1001119.
  22. Greenhouse B, Dokomajilar C, Hubbard A, Rosenthal PJ, Dorsey G. Impact of transmission intensity on the accuracy of genotyping to distinguish recrudescence from new infection in antimalarial clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3096-103.
  23. Gupta V, Dorsey G, Hubbard AE, Rosenthal PJ, Greenhouse B. Gel versus capillary electrophoresis genotyping for categorizing treatment outcomes in two anti-malarial trials in Uganda. *Malar J* 2010;9:19.
  24. Adam I, Tarning J, Lindegardh N, Mahgoub H, McGready R, Nosten F. Pharmacokinetics of piperazine in pregnant women in Sudan with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2012;87:35-40.
  25. Tagbor H, Bruce J, Browne E, Randal A, Greenwood B, Chandramohan D. Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. *Lancet* 2006;368:1349-56.
  26. Clerk CA, Bruce J, Affipunguh PK, et al. A randomized, controlled trial of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine, or the combination in pregnant women in Ghana. *J Infect Dis* 2008;198:1202-11.
  27. González R, Mombo-Ngoma G, Ouedraogo S, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-negative women: a multicentre randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11(9):e1001733.
  28. González R, Heggren U, Greenwood B, Menéndez C. Mefloquine safety and tolerability in pregnancy: a systematic literature review. *Malar J* 2014;13:75.
  29. van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Ditters JM, et al. Low body mass index is associated with an increased risk of neuropsychiatric adverse events and concentration impairment in women on mefloquine. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:506-12.

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.